Die Bedeutung

der Langerhansschen Inseln im Pankreas.

Von

Walter Schulze
aus Berlin.

Bonn,
Sonder-Abdruck aus dem Archiv für mikroskopische Anatomie und Entwicklungsgeschichte Band 56.
Verlag von Friedrich Cohen in Bonn.
1900.

Meinen lieben Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552717_0094

Die für die Kenntnisse der Histologie des Pankreas so bedeutungsvolle Arbeit von Langerhans (32) aus dem Jahre 1869 „Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse“ enthält eine Bemerkung über Gebilde in dieser Drüse, die sich durchaus von den Pankreastubulis unterscheiden und von dem Entdecker für nervöse Elemente gehalten werden. In demselben Jahr noch beschäftigte sich Saviotti (51) mit diesen nach ihrem Entdecker Langerhans'sche Inseln benannten Zellgruppen und bezeichnete sie als Anhangsgebilde der Ausführgänge. Im Jahre 1872 erwähnt v. Ebner (11), dass er dementsprechende Zellhaufen auch beim Frosch gesehen habe, und zwar in der Nähe grösserer venöser Blutgefässe. Vom ductus pancreaticus aus hat er sie nicht injiciren können. Ueber ihre Funktion spricht er sich nicht aus. Weiter finden wir die Inseln im Jahre 1876 von Kühne und Lea (28) besprochen. Besonders auffallend ist den Autoren der Gefässreichthum, auf den sie in einer zweiten Arbeit nochmals vor allem hinweisen. Sie halten diese Gebilde für lymphatische Elemente. Neuentdeckt wurden sie 1879 von Renaut (48). Er meint ebenfalls, sie seien zum Lymphapparat gehörig. 1882 finden wir sie von Podwyssotzki (46) erwähnt. Auch er hebt ihr reiches Gefässnetz hervor, wagt es aber nicht, eine bestimmte Ansicht über ihre Funktion zu äussern. In dem Jahre 1883 erwähnt die Inseln Sokoloff (55) in seiner Arbeit über das Pankreas und rechnet sie darin zum Lymphsystem. Ihm tritt in demselben Jahr Claudia Ulesco (58) entgegen und schreibt ihnen eine specifische Funktion zu. 1884 erschien die Abhandlung von Gibbes (14). Der Autor erklärt sie darin für embryonale Reste. In dasselbe Jahr fällt die

Arbeit von Arnozan und Vaillard (1), die zu physiologischen Untersuchungszwecken am Pankreas von Kaninchen Unterbindungen vorgenommen haben und bei der Gelegenheit auch die Langerhans'schen Inseln erwähnen. Wie dieselben nach der Ligatur sich verhalten, berichten sie nicht. Ueber ihre Funktion meinen sie nichts aussagen zu können. Zum ersten Mal auf Grund experimenteller Untersuchung suchte im Jahre 1886 Lewaschew (35) die Anatomie und Physiologie dieser so verschieden gedeuteten Gebilde zu erforschen. Bei Injection von Berliner-Blauleim in den ductus pancreaticus findet er vielfach ein Eindringen der Injectionsmasse in die Inseln. Ferner beobachtet er bei Pilocarpineinspritzung eine Zunahme derselben an Zahl und gleichzeitig eine Verkleinerung der einzelnen Zellen; den umgekehrten Vorgang sieht er bei Hungerversuchen. Schliesslich beschreibt er Pankreaszellen innerhalb der Inseln und Uebergänge der einen Zellsorte in die andere. Aus allen diesen Befunden kommt er zu dem Ergebniss, dass die Langerhans'schen Inseln nichts anderes sind, als zeitweilig modificirtes Pankreasdrüsengewebe. 1887 berichten Bizzozero und Vassale (3), beim neugeborenen Meerschweinchen Mitosen in den Kernen der Inselzellen gefunden zu haben und halten Lewaschews Ansicht für irrig, da die Inseln schon in frühen Stadien der Entwicklung zur Anlage kommen; ihnen eine ausreichende Deutung zu geben, fühlen sie sich nicht in der Lage. Im Jahre 1893 versuchte Dogiel (9) mittels der Golgimethode zu erforschen, ob die Inseln Ausführgänge haben. Er konstatirte dabei, dass dies nicht der Fall ist. Da er in den Zellen auch reichlich Fett fand, kommt er zu dem Schluss, dass es sich um „todte Punkte" des Pankreas handele, das an diesen Stellen eine regressive Metamorphose eingeht. Drei wichtige Arbeiten weist das Jahr 1894 auf. Zunächst haben Harris und Gow (17) das Pankreas einer Reihe von Säugethieren untersucht und gelangen zu dem Resultat, dass es sich bei den Langerhans'schen Inseln entweder um foetale Reste handelt oder um Gebilde, deren Aufgabe es ist, neue Tubuli zu bilden oder schliesslich das diastatische Ferment zu liefern. Dann berichtet Diekhoff (8), in einer Reihe von Diabetesfällen einen Mangel oder eine nur geringe Anzahl von Inseln beobachtet zu haben. Er hält sie für zum Lymphapparat gehörig. Am wichtigsten jedoch ist die von diesem Jahre beginnende Reihe von Untersuchungen

geworden, die Laguesse (29) aufnahm. Er schlug zuerst den Weg ein, auf Grund eingehender embryologischer Forschung der Frage näher zu kommen, welche Bedeutung die Langerhans-schen Inseln haben. Er machte dabei die wichtige Entdeckung, dass dieselben in ganz frühen Stadien der Entwicklung angelegt werden und sich zur gleichen Zeit, wie die Pankreastubuli aus den ursprünglichen Zellsträngen differenziren, indem von diesen der eine Theil sich zu Pankreastubuli umformt, während die übrigen Theile zu den Inseln werden. Auch er berichtet von ihrem Gefässreichthum und hält sie für Blutgefässdrüsen, glaubt aber doch, dass sich Pankreas- in Inselgewebe umwandeln kann und umgekehrt. Im Jahre 1895 erwähnt Pischinger (45) die Langerhans'schen Inseln und schliesst sich im allgemeinen den Anschauungen Lewaschews an, hält jedoch auch für möglich, dass die Inseln sich in Lymphfollikel umwandeln. 1896 tritt Kasahara (23) der Ansicht entgegen, dass es sich um pathologische Bildungen handle, auch die Beziehungen zum Diabetes verwirft er, kann sich jedoch von ihrer thatsächlichen Funktion kein Bild machen. In systematischer Weise hat sie bei seinen Studien über das Pankreas der Vögel 1897 Pugnat (47) behandelt. Er ist der Meinung, dass es sich um lymphatisches Gewebe handelt. Das Jahr 1898 hat uns vier Untersuchungen gebracht, in denen die Langerhans'schen Inseln Berücksichtigung finden. Einmal erwähnt Schlesinger (53), dass er häufig bei im übrigen schon schwer erkranktem und degenerirtem Pankreas die Inseln merkwürdig gut, ja unverändert getroffen habe. Er hält sie für selbstständige Gebilde und rechnet sie dem Lymphsystem zu. Dann beschreibt Kolossow (27) organische Verbindungen zwischen Pankreas- und Inselzellen und bildet dementsprechende Befunde ab. Er kommt dadurch zu der Ansicht, dass es sich um echte Pankreasdrüsenelemente handelt. Weiter berichten Katz und Winkler (23) in ihrer Arbeit „Experimentelle Studien über die Fettgewebsnekrose des Pankreas", dass sich die Inseln bei Unterbindung des ductus pancreaticus eine Zeit lang erhalten. Die Autoren bringen sie in Beziehung zu dem Lymphapparat. Schliesslich sind noch Giannellis (13) Untersuchungen zu nennen, die mir aber leider nicht zugängig waren. Diamare referirt als ursprüngliche Ansicht Giannellis, dass die Inseln

Beziehungen zur äusseren Sekretion des Pankreas besitzen, bei den verschiedenen Funktionszuständen der Drüse allerdings unverändert bleiben; die spätere Ansicht des Autors sei, dass die Inseln als eine Art rudimentäre Organe, als embryonale Reste aufzufassen seien. 1899 kommt Jarotzky (20) auf Grund seiner Stoffwechselversuche zu dem Resultat, dass, während die Pankreaszellen nach dem Hungern respektive nach der gesteigerten Drüsenthätigkeit die bekannten Veränderungen zeigen, die Inselzellen sich währenddessen gleichbleiben. Als einen weiteren Befund berichtet er, dass während des Hungerns die um die Inseln liegenden Pankreaszellen ihre Tinctionsfähigkeit ändern und schliesst daraus, dass zwischen Pankreas und Inselzellen wechselseitige Beziehungen bestehen. Endlich ist aus dem Jahre 1899 noch die eingehende vergleichend-anatomische Untersuchung von Diamare zu nennen, der die Inseln mehr oder weniger deutlich als solche ausgeprägt bei allen Thierklassen gefunden hat, die überhaupt ein Pankreas haben. Ihre Funktion sucht er in der Abgabe eines Fermentes an das Blut und bezeichnet sie als Blutgefässdrüsen.

Prüfen wir kurz die verschiedenen über die Inseln geäusserten Ansichten, so erledigt sich die vom Entdecker vertretene, dass es sich um nervöse Apparate handelt, dadurch, dass Nervengewebe mit den heutigen Färbemethoden als solches leicht zu erkennen ist, und die Inseln einen davon ganz abweichenden Charakter beim Färben zeigen. Ebenso ist die von Saviotti gegebene Erklärung, dass die Inseln Anhangsgebilde der Ausführgänge darstellen, verlassen, da dafür keine Beweise vorliegen. Dagegen, dass es sich um Stellen regressiver Metamorphose handelt, wie Dogiel annimmt, spricht der Umstand, dass die Inseln als solche früh zur Anlage kommen und in ihren Zellkernen, wie auch ich es bestätigen kann, Mitosen beobachtet werden. Dieser Befund steht auch nicht im Einklang mit der Ansicht, dass die Inseln embryonale Reste sind, wie mehrfach angenommen ist, ebensowenig die Thatsache, dass sie eine so reiche Gefässversorgung zeigen und in allen Lebensaltern vorkommen. Die Befunde Kolossow's von Zellbrücken zwischen Pankreas und Inselzellen haben von anderer Seite keine Bestätigung erfahren; ich habe auch keine Verbindungen derart beobachten können. Was die Beziehungen betrifft, die Jarotzky zu den umliegen-

den Pankreaszellen gefunden hat, so muss ich erwähnen, dass ich auch im Anfang des Sommers 1899 im Rostocker pathologischen Institut Hungerversuche bei Meerschweinchen angestellt habe, wobei ich, ebenso wie Jarotzky, konstatirt habe, dass dabei die Inseln keine Veränderung erleiden; nur sind mir damals Färbedifferenzen zwischen ihnen näher und ferner gelegenen Pankreastheilen nicht aufgefallen. Auch Diamare hat nichts derart beobachtet. Dagegen, dass es sich um lymphatische Elemente handelt, wie viele Autoren annehmen, spricht es, dass bei guter Fixirung lebenswarmer Stücke die gewonnenen Bilder von denen lymphatischer Gewebe entschieden abweichen; besonders auffällig ist der Unterschied, wenn man sie mit den Elementen einer benachbarten Lymphdrüse vergleicht. Bei nicht ganz frischen Objecten oder ungenügender Fixirung derselben ist eine Aehnlichkeit allerdings nicht zu läugnen. Wenn Lewaschew meint, die Beziehungen zum Gefässsystem zurückweisen zu müssen, da Injectionspräparate nicht beweisend seien, so muss ich hervorheben, dass nicht nur bei Injection mit Berliner-Blauleim, also auf künstlichem Wege gewonnen, dem Untersucher der Gefässreichthum klar wird, sondern auch dann, wenn man bei geeigneter Kontrastfärbung die rothen Blutkörperchen intensiv färbt, z. B. die Biondifärbung anwendet. Figur 1 gewährt eine Anschauung des reichen Gefässnetzes. Bilder ferner, die für eine directe Umwandlung oder einen Uebergang von Pankreas- zu Inselzellen sprechen, habe ich ebensowenig, wie die meisten anderen Autoren beobachtet. Die Funde von V. Diamare kann ich, soweit meine vergleichend anatomischen Studien reichen, die ich vor der Veröffentlichung seiner Arbeit begonnen hatte, durchweg bestätigen. Diamares und Laguesses Ansicht einer inneren Secretion der Inselzellen an das Blut, ähnlich der Hypophyse, Nebenniere und Thyreoidea findet neuerdings auch in v. Ebner einen Anhänger.

Wenn sich nun auch gegen die letztere Auffassung wenig Einwände machen lassen, so muss doch zugegeben werden, dass zwingende Beweise für sie nicht vorliegen. Ja, die Cardinalfrage bedurfte immer noch der Lösung, haben wir es mit eigentlichem Pankreasgewebe zu thun, oder sind es Organtheile sui generis. Diese Frage zu entscheiden, schien mir nach den vorangegangenen Untersuchungen nur ein Weg noch offen zu stehen.

Man musste versuchen, die Inseln isoliert zu erhalten. War dies möglich, und waren sie imstande nach Ausschaltung des übrigen Pankreas allein fortzuleben, so war ihre Selbständigkeit bewiesen.

Mein Plan nun, zu entscheiden, ob die Langerhans'schen Inseln zum Gangsystem des Pankreas gehören und in ihrer Funktion nicht von ihm getrennt sind, war folgender:

Ich suchte ein kleines Stück vom Pankreas aus seinem System auszuschalten, indem ich es mit einer starken Seidenligatur von der übrigen Drüse trennte. In Anbetracht der Kleinheit des abgebundenen Theiles war dann nicht zu fürchten, dass der Druck des gestauten Sekretes so gross wurde, dass dasselbe nach aussen durchbrach, wie es nach früheren Erfahrungen bei einfacher Unterbindung des ductus pancreaticus leicht hätte eintreten können. Weiter liess die reiche Gefässversorgung des Pankreas von allen Seiten erwarten, dass keine Gangraen eintrat, und schliesslich wurde durch diesen Eingriff der Haupttheil der Drüse in keiner Weise geschädigt, wodurch vermieden wurde, dass bei den Thieren durch den Ausfall des Pankreassekretes bei der Darmverdauung Ernährungsstörungen auftraten. Wenn demnach die Langerhans'schen Inseln die gleichen oder ähnliche Veränderungen, wie das übrige unterbundene Pankres vorwiesen, so war damit gezeigt, dass sie im Gangsystem und in ihrer Funktion durchaus zu dem nach dem Darm zu secernirenden Pankreas gehören. Trat aber der Fall ein, dass im Gegensatz zum umliegenden Pankreas die Inseln in Form, Grösse und Bau genau auf dem Zustand erhalten blieben, den sie vor der Unterbindung besassen, so war damit ihre Unabhängigkeit vom übrigen Pankreas, ihre Selbständigkeit als Organe sui generis bewiesen, und sie würden demnach ihre Beziehung einzig zum Gefässsystem haben und in Anbetracht ihres Baues als Gefässdrüsen zu bezeichnen sein.

Wie vorher erwähnt, haben Katz und Winkler als Nebenbefund bei ihrer Untersuchung über die Fettgewebsnekrose nach Unterbindung des ductus pancreaticus mitgetheilt, dass sich dabei die Inseln eine Zeit lang erhalten, da sie jedoch keine genauen Angaben machen, wie lange sie als solche bestehen bleiben, und nur zwei Thiere die Operation länger als acht Tage überlebt haben, und schliesslich Hunde als Versuchsthiere gewählt waren, deren Inseln wegen ihrer Kleinheit zum Studium unge-

eignet sind, so musste diese Arbeit nur weiter dazu auffordern, auf Grund systematischer Untersuchung das Verhalten der Inseln bei Unterbindung zu studiren.

Als Versuchsthiere dienten mir Meerschweinchen, die ja derartige chirurgische Eingriffe gut vertragen und hier noch den besonderen Vorzug boten, dass ihr Pankreas nach Lage und Form zu solchen Operationen an ihm wohl geeignet ist, und die Inseln eine recht bedeutende Grösse haben. Sie sind am frischen Organ mit blossem Auge als helle Punkte erkennbar.

In Aethernarkose wurde unter Beobachtung der Regeln der Asepsis die Bauchhöhle in der linea alba über dem Nabel zwei bis drei Centimeter weit eröffnet. Zunächst drängte sich gewöhnlich Dickdarm vor, der reponirt wurde. Dann wurde meist eine hellrothe Darmschlinge sichtbar, die dem Duodenum angehörte. Das an ihm sich entlang ziehende Pankreasstück wurde an seinem Grunde mit einem dicken Seidenfaden unterbunden. Hiernach wurde der herausgezogene Darm in die Bauchhöhle reponirt und nun die tiefe Schicht der Bauchdecken mit Catgut, die höhere mit Seide genäht und die Wunde mit Dermatol bestreut. Die Thiere erholten sich von diesem Eingriff gewöhnlich rasch. Auf diese Weise wurden im Ganzen 18 Meerschweinchen operirt. Drei von ihnen konnten für die Verwerthung der Resultate nicht in Betracht gezogen werden, da sie über Nacht eingingen und somit bereits Zellveränderungen zeigen mussten. Bei zwei Thieren war die Unterbindung zu oberflächlich ausgeführt, so dass das Pankreas nicht genügend in Mitleidenschaft gezogen war. Es verblieben somit 13 Thiere. Diese wurden nach folgenden Intervallen getödtet und ihr Pankreas lebenswarm zur Fixation in Sublimat gethan: nach 3 Stunden, 3, 5, 8, 10, 15, 17, 20, 25, 32, 40, 55 und 80 Tagen. Die Stücke wurden in Alkohol von allmählich steigender Concentration gehärtet und nach Durchtränkung mit Xylol in Paraffin eingebettet. Zur Kernfärbung wurde die Eisen-Alaun Hämatoxylinfärbung angewandt und mittels der Gieson'schen Pinkrinsäure-Fuchsinlösung nachgefärbt. Auch die Biondifärbung wurde öfters benutzt, wenn es darauf ankam, rothe Blutkörperchen deutlich hervortreten zu lassen oder Zymogenkörperchen sichtbar zu machen.

Als beachtenswerth bei der Structur der Inseln möchte ich vorausschicken, dass das Meerschweinchen keine deutliche Kapsel

darum zeigt. Abgesehen von den Kapillarzellen mit ihren längsovalen Kernen fallen dem Untersucher je nach der angewandten Färbung mehr oder weniger deutlich die schon von Diamare beschriebenen beiden Zellsorten auf; einmal die in der Ueberzahl vorhandenen kleineren Inselzellen mit ihrem chromatinreicheren Kern und dann die vielfach wandständigen, oft aber auch mehr in der Mitte gelegenen, grösseren Zellen mit etwas intensiver gefärbtem Protoplasma und einem Kern, dessen Chromatin gewöhnlich im Centrum in einem Punkt vereinigt ist. Diese Verhältnisse sind bei der angewandten Heidenhain'schen Hämatoxylinfärbung deutlich zu erkennen. Eine Anschauung davon geben Figur 2, Figur 7 und Figur 8.

Bei dem Pankreas nach dreistündiger Unterbindung war makroskopisch eine Veränderung nicht wahrzunehmen. Im mikroskopischen Bilde sehen wir die Inselgefässe durch Stauung etwas erweitert, im übrigen bietet sich das Aussehen von normalem Pankreas. Das nächste Stadium stellt die Folgen der Unterbindung nach drei Tagen dar. Hier ist schon ein Unterschied bemerkbar; die Pankreastubuli sind etwas gestaut, die Zellen zeigen die Erscheinungen des Hungerpankreas, die Inseln aber sind unverändert. Schon auffälliger ist der Gegensatz gegen das normale Pankreas am fünften Tag. Wie Figur 3 zeigt, sind die Inseln als solche durchaus erhalten und unverändert; im umliegenden Pankreas sind die Tubuli vielfach erweitert und ihre Zellen etwas abgeplattet. Ausserdem finden wir bereits reichliche Bindegewebsentwicklung.

Allmählich prägen sich diese Verhältnisse immer schärfer aus, wovon uns Stadium vier und fünf nach acht, respektive zehn Tagen eine Vorstellung geben. In dem Bilde, das wir nach fünfzehn Tagen nach der Unterbindung gewinnen, ist der Unterschied im Verhalten der Langerhans'schen Inseln und des umliegenden Pankreas augenfällig. Die ersteren sind, wie Fig. 4 zeigt, in Form, Gestalt und Grösse sowie in ihren Zellen unverändert, von dem übrigen Pankreas sehen wir jedoch nur noch Reste, aus denen man kaum ihre ehemalige Form und Gestalt wiedererkennen würde. Theils sind es übriggebliebene Pankreasgänge oder es sind Ueberbleibsel der Endtubuli, die durch gestautes Sekret zum Theil stark dilatirt sind. Als Zeichen von Regenerationsversuchen sieht man in ihren Zellkernen ab und zu Kern-

theilungsfiguren. Die weiteren Stadien nach 17, 20, 25 und 32 Tagen bieten ähnliche Bilder, nur treten allmählich die Inseln immer deutlicher und isolirter hervor. Makroskopisch konnte man eine jedesmal stärkere Schrumpfung des unterbundenen Stückes konstatiren, die nach und nach zu einer Verminderung bis auf ein Viertel des Umfanges führte. Die Inseln darin waren als eine Reihe hellerer Punkte abzugrenzen. Vierzig Tage nach der Unterbindung ist das mikroskopische Bild folgendes. Der Haupttheil besteht aus Bindegewebe, darin liegen unversehrte normale Inseln, wie die Figur 5 zeigt, und in der Nähe davon einige spärliche Pankreasreste. Nach fünfundfünfzig Tagen liegen die Verhältnisse noch ähnlich. Eine Anschauung schliesslich von dem mikroskopischen Bilde achtzig Tage nach der Unterbindung gewährt uns Figur 6. Das erste, was in die Augen fällt, ist eine starke Ausdehnung der Ausführgänge durch gestautes Sekret; dann liegen hie und da als Reste der ehemaligen Pankreastubuli Zellen mit einem an die Wand gedrängten, schmalen, diffus gefärbten Kern und blasigem Protoplasma, manche dieser Zellen sind auch bereits geschrumpft. Ferner bemerken wir reichlich Bindegewebe und allein auf dem unveränderten Zustand erhalten und von dem gleichen Bau wie vor der Unterbindung die Langerhans'schen Inseln. Auch hier erkennen wir wieder die kleineren Inselzellen mit ihrem chromatinreicheren Kern und dazwischen verstreut die grösseren dunkler gefärbten Zellen mit ihrem typischen Kern. Ausserdem sehen wir, wie im normalen Stück, die länglichen Kerne der Kapillarzellen.

Ueberblicken wir jetzt die gewonnenen Resultate, so finden wir zunächst ein rapides Zugrundegehen des unterbundenen Pankreasstückes mit Ausnahme der Inseln, die ganz unverändert bleiben. Nach einer gewissen Zeit, nach 15 Tagen etwa, schreitet der Atrophirungsprocess nicht mehr so schnell vorwärts; nach 40 Tagen jedoch sind, abgesehen von den Inseln, nur noch wenige Reste vom Pankreas übrig. Schliesslich nach 80 Tagen ist dieser Vorgang der Rückbildung des Pankreas noch weiter vorgeschritten, ohne dass die Inseln in irgend einer Weise von ihm mit ergriffen wären. Was wir also sicher konstatiren können,

ist eine allmähliche progressive Atrophie des Pankreas, an der aber die Langerhans'schen Inseln nicht theilnehmen; sie zeigen im Gegensatz dazu nicht die geringste Veränderung und bieten achtzig Tage nach der Unterbindung dasselbe Aussehen, wie vordem. Dieses Ergebniss führt uns zu dem Schluss, dass wir es mit selbständigen Gebilden zu thun habe, die nicht zum Gangsystem des Pankreas gehören. Dass bei den Säugethieren die Zellen der Pankreastubuli sich direkt in Inselzellen umwandeln können, halte ich nach den gewonnenen Resultaten nicht für wahrscheinlich.

Nachdem die Selbständigkeit der Langerhans'schen Inseln erwiesen haben, liegt es nahe zu fragen, welches pecielle Funktion ihnen zukommt.

Bevor wir an die Beantwortung dieser Frage gehen, müssen wir kurz auf die Resultate eingehen, die bisher durch den eben beschriebenen ähnliche Versuche am Pankreas gewonnen sind. An operativen Eingriffen derart zur Erforschung der Pankreasfunktionen hat es bisher nicht gefehlt. Totalextirpationen haben vorgenommen Munk und Klebs (26), später Mering und Minkowski (37, 38, 39), deren Versuche wiederholt und zumeist bestätigt worden sind von Hédon (18, 40), Boccardi (4), Gaglio (12), Thiroloix (56), Sandmeyer (50), de Dominicis (10), Capparelli (6), Marcuse (36), Weintraud (60), Kaufmann (24) und Kausch (25). Unterbindungen des ductus pancreaticus, respective Injectionen von Paraffin etc. mit gleichzeitiger Unterbindung haben ausgeführt: Claude Bernard (2), Munk und Klebs, Schiff (52), Henry und Wollheim (19), Pawlow (43), Langendorff (31), Arnozan und Vaillard (1), Senn (54), Sandmeyer, Hédon, Rosenberg (49) und zuletzt Katz und Winkler (23). Transplantationen endlich haben Minkowski, de Dominicis und Hédon vorgenommen. Von den dadurch gewonnenen Ergebnissen ist jetzt allgemein anerkannt, dass die vollständige Entfernung des ganzen Pankreas aus dem Körper Diabetes im Gefolge hat; nur bei manchen Vögeln erscheint der Zucker nicht im Urin, sondern es bleibt bei einer Hyperglykaemie, indem der überschüssige Zucker durch die Nieren nicht zur Ausscheidung gelangt. Ferner verhindern bei

Thieren, deren Pankreas extirpirt ist, völlig eingeheilte transplantirte Pankreasstücke den Diabetes, der aber dann noch eintritt, wenn auch diese entfernt werden. Schliesslich lassen Unterbindungen der Ausführwege des Pankreas, event. mit Extirpation der von der Unterbindung nicht betroffenen Theile, es nicht zum Diabetes kommen, trotz der sich allmählich einstellenden Atrophie der Drüse, wie sie meist auch mikroskopisch konstatirt ist. Den Klinikern und Pathologen waren schon vor diesen Versuchen die mannigfachen Beziehungen bekannt, die zwischen der Bauchspeicheldrüse und der Regulirung des Zuckergehaltes des Bluts bestehen, speciell auch die Beziehungen zum Diabetes mellitus. Einen Beweis dafür bieten die Zusammenstellungen von Pilliet (44), Lauceraux (30), Bonchardat (5) und Israël (21); letzterer glaubte allerdings, die Pankreasveränderungen, die man bei der Sektion von Diabetikern fand, seien erst die Folge des Diabetes, nicht umgekehrt. Aus jüngerer Zeit stammen die Uebersichten von Hansemann (16) und Windle (59). Anzuführen ist noch, dass Minkowski nachgewiesen hat, dass die innere Sekretion des Pancreas unabhängig ist von der äusseren.

Welche Folgerungen sind wir berechtigt, im Verein mit den soeben dargestellten, bisher bekannt gewordenen Thatsachen aus den durch unsere Untersuchung gewonnenen Resultaten zu ziehen?

Da totale Pankreasextirpation Diabetes im Gefolge hat, nach Unterbindung der Ausführgänge mit nachfolgender Atrophie der Drüse aber und nach gut ausgeführten Transplantirungen kein Diabetes auftritt, so haben jedenfalls die Theile des Pankreas, welche nach der Unterbindung als solche bestehen bleiben und keine Aenderung irgendwelcher Art dabei erleiden, einen Einfluss auf den normalen Ablauf des Zuckerstoffwechsels. Das trifft nun auf die Langerhans'schen Inseln zu. Selbst 80 Tage nach der Unterbindung zeigen sie in jeder Hinsicht im unterbundenen Theil des Pankreas dasselbe Verhalten, wie im nicht unterbundenen. Das übrige abgebundene Pankreasgewebe hingegen fällt nach und nach der Atrophie anheim.

Es liegt nahe, hierbei an die Fragen zu denken, die sich an den Diabetes mellitus anknüpfen. Auf die speciellen Diabetestheorien kann ich freilich hier nicht näher eingehen, nur das

möchte ich bemerken, dass hierbei natürlich nur der reine Pankreasdiabetes in Frage kommt.

Die wenigen bisher bekannt gewordenen mikroskopischen Befunde über das Verhalten der Inseln beim Pankreasdiabetes sprechen nicht gegen die vorhin dargelegte Anschauung. Die beiden Fälle, die Naunyn (41) in seinem Werk „Der Diabetes mellitus“ anführt, in denen die Langerhans'schen Inseln normal befunden worden sind, kommen nicht in Betracht, da es sich nach dem Sektionsprotokoll um auf Gehirnveränderungen beruhendem Diabetes handelt. Kasahara (23) hat in zwei nicht näher definirten Diabetesfällen die Inseln untersucht und in dem einen eine nur geringe Zahl derselben konstatirt. Diekhoff (8) berichtet, in den Fällen, in denen, wie aus dem Sektionsprotokoll hervorgeht, Pankreasdiabetes vorlag, ein Fehlen der Inseln oder eine Verminderung an Zahl oder Grösse beobachtet zu haben. Einen für meine Versuche direkt verwerthbaren Befund theilt Sandmeyer (50) mit. Er hatte Totalextirpationen des Pankreas an Hunden vorgenommen und daraufhin regelmässig Zucker im Urin der Thiere konstatirt. Bei fünf Hunden liess er jedoch den auch von mir benutzten Duodenaltheil der Drüse stehen, unterband ihn aber mit starken Ligaturen. Darauf trat trotz der Atrophirung dieses Stückes kein Diabetes auf, bis auf einen Fall, in dem er die Gefässe fast allseitig mit unterbunden hatte und nun die Vascularisation ungenügend wurde und allmählich auch dieses Thier diabetisch wurde. Am Ende dieser Betrachtung möchte ich erwähnen, dass Tilger (57) in seinen „Beiträgen zur pathologischen Anatomie und Aetiologie der Pankreascysten“ Abbildungen von mikroskopischen Präparaten eines Pankreas giebt, das durch eine grosse Cyste zur Atrophie gebracht war und nun in der Cystenwand noch Gebilde enthält, die in jeder Hinsicht, in Form, Grösse und Anordnung sowie Beschaffenheit der Zellen und ihrer Kerne ganz den Langerhans'schen Inseln gleichen. Ausser diesen Zellhaufen zeigt das Pankreas nur noch Reste von Ausführgängen und im übrigen Bindegewebe. Tilger beschreibt diese Zellhaufen als Reste von Pankreastubuli. Dass in diesem Falle in vivo Zucker im Urin aufgetreten wäre, wird nicht berichtet. Wenn endlich bei Pankreassteinen mit nachfolgender Atrophie der Drüse bisweilen Zucker im Urin beobachtet wird, so muss daran erinnert

werden, dass sich diese Steine meist im vorher entzündlich oder anderswie erkrankten Pankreas bilden und von diesem Krankheitsprocess nun auch leicht die Inseln ergriffen werden können.

Wie nun im Einzelnen die Einwirkung der Inseln auf das Blut zu denken ist, sei dahin gestellt; ob von ihnen direkt ein glykolytisches Ferment abgegeben wird, oder ihre Einwirkung erst in Wechselbeziehung mit der Leber zu stande kommt, wie es nach dem regelmässigen Befund der Glykogenverarmung der Leber nach Pankreasextirpation nicht unwahrscheinlich ist, bedarf noch der Aufklärung.

Anatomisch betrachtet sind also die Langerhans'schen Inseln Blutgefässdrüsen vom Typus der Hypophyse, und in ihrer Funktion sind sie wahrscheinlich an der Regulirung des Zuckergehaltes des Blutes betheiligt.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, der bereitwilligen Unterstützung zu gedenken, die ich im anatomisch-biologischen Institut in Berlin, dem pathologisch-anatomischen Institut in Rostock und im Berliner zoologischen Institut genossen habe. Ihren Direktoren, Geheimerath Hertwig, Professor Thierfelder und meinem Vater Professor F. E. Schulze, sowie meinen Freunden, mit deren Hülfe ich die Operationen ausführte, Herren Heinrich Poll, Assistent am anatomisch-biologischen Institut in Berlin, und cand. med. Alfred Doenitz, spreche ich hiermit meinen herzlichsten Dank aus.

Berlin. April 1900.

Nachtrag.

Nach dem Abschluss vorstehender Arbeit ist die vorläufige Mittheilung von L. W. Ssobolew im Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie Bd. XI Nr. 6, 7, 1900 erschienen: „Ueber die Struktur der Bauchspeicheldrüse unter gewissen pathologischen Bedingungen." Der Autor kommt auf Grund des Verhaltens der Langerhans'schen Inseln nach Unterbindung des ductus pancreaticus beim Kaninchen, das er bis zum zwanzigsten Tage nach der Ligatur beobachtet hat, zu Resultaten und Schlüssen, die den meinen im Ganzen ähnlich sind; auch berichtet er von zwei Diabetesfällen, bei denen er die Langerhans'schen Inseln im Pankreas vermisst hätte.

Eine eingehende Würdigung ist erst nach dem Erscheinen der vollständigen Arbeit möglich.

Literatur-Verzeichniss.

1. Arnozan et Vaillard, Lésions provoquées par la ligature du canal de Wirsung. Archives de physiologie. 1884.
2. Claude Bernard, Leçons de physiologie. Paris 1856.
3. Bizzozero e Vassale, Ueber die Erzeugung und die physiologische Regeneration der Drüsenzellen bei den Säugethieren. Virchow's Archiv Bd. CX. 1887.
4. Boccardi, Sur les altérations anatomiques consécutives à l'exportation du pancréas chez les chiens. Archives italiennes de biologie Bd. XVI. 1891.
5. Bouchardat, De la glycosurie on diabète sucré. Paris 1875.
6. Capparelli, Sur les fonctions du pancréas et sur le diabète pancréatique. Archives italiennes de biologie Bd. XVIII. 1893.
7. Diamare, Studii comperativi sulle isole di Langerhans pancreas. Internationale Monatsschrift für Anatomie und Physiologie Bd. XVI. 1899.

— Derselbe, Sul valore anatomico e morfologico delle isole di Langerhans. Anatomischer Anzeiger Bd. XVI. 1899.

8. Diekhoff, Beiträge zur pathologischen Anatomie des Pankreas. Leipzig 1894.
9. Dogiel, Zur Frage über die Ausführgänge des Pankreas des Menschen. Anatomische Abtheilung des Archivs für Anatomie u. Physiologie Jahrgang 1893.
10. De Dominicis, Sur la pathogénie du diabète. Archives de médecine expérimentale. 1893.
11. v. Ebner, Ueber die Anfänge der Speichelgänge in den Alveolen der Speicheldrüsen. Archiv für mikrosk. Anatomie Bd. VIII. 1872.

— Derselbe, Artikel „Bauchspeicheldrüse“ in Kölliker's Handbuch der Gewebelehre des Menschen 6. Aufl., Bd. III. Leipzig 1899.

12. Gaglio, Ueber den Diabetes, der auf Abtragung des Pankreas folgt. Referat i. Centralbl. für allgemeine Pathologie u. patholog. Anatomie Bd. II. 1891.
13. Giannelli, Ricerche macroscopiche e microscopiche sul pancreas. Atti della R. Acad. dei Fisiocritici in Siena. 1898.

— Derselbe, Pancreas intraepatico negli Anfibii urodeli. Monit. Zool. Ital. Ann. X. 1898.

— Derselbe, Sullo sviluppo del pancreas nella Sepschalcides con qualche accenno allo sviluppo del fegato e della milza. Ricerche fatte nel laboratorio d'Anat. normale di Roma etc. Vol. VII. 1899.

— Derselbe, Sul modo di comportarsi dei condotti escretori del pancreas e del fegato negli Anfibii urodeli ed Anuri und: Sul disposizione degli accumuli di Langerhans nel pancreas degli Anfibii urodeli R. Acad. d. Fisiocritici di Siena. 1899.
14. Gibbes, On some points in the minute structure of the pancreas. Quaterley Journal of microscopical science Bd. XXIV. 1884.
15. Gley, Sur les troubles consecutifs á la destruction du pancréas. Comptes rendus de société de biologie. 1891.
16. Hansemann, Die Beziehungen des Pankreas zum Diabetes. Zeitschrift für klinische Medicin Bd. XXVI. 1894.
17. Harris and Gow, Note upon one or two points in the comparative histology of the pancreas. The Journal of Physiology Bd. XV. 1894.
18. Hédon, Sur les phénomènes consécutifs à l'altération du pancréas déterminée expérimentalement par une injection de paraffine dans le canal de Wirsung. Compt rend. de l'académie des sciences. 1891.
— Derselbe, Extirpation du pancréas, diabète sucré experimental; Contribuation à l'étude des fonctions du pancréas. Archives de médecine experimentale. 1891.
— Derselbe, Pathogénie du diabète consécutif à l'extirpation du pancréas; Greffe souscutanée du pancréas. Archives de physiologie. 1892.
— Derselbe, Faits relatifs à la pathogénie du diabète pancréatique. Archives de médecine expérimentale. 1893.
19. Henry und Wollheim, Einige Beobachtungen über das Pankreassekret pflanzenfressender Thiere. Pflügers Archiv für die gesammte Physiologie Bd. XIV. 1877.
20. Jarotzky, Ueber die Veränderungen in der Grösse und im Bau der Pankreaszellen bei einigen Arten der Inanition. Virchow's Archiv Bd. CLVI. 1899.
21. Israel, Nekrose innerer Organe bei Diabetes. Virchow's Arch. Bd. LXXXIII. 1881.
22. Kasahara, Ueber das Bindegewebe des Pankreas bei verschiedenen Krankheiten. Virchow's Archiv Bd. CXXXXIII. 1896.
23. Katz und Winkler, Experimentelle Studien über die Fettgewebsnekrose des Pankreas. Archiv für Verdauungskrankheiten Bd. IV. 1898.
24. Kaufmann, Glycémie normale et diabète pancréatique. Recherches expérimentales sur le diabète pancréatique et le mécanisme de la régulation. Archives de physiologie Bd. VI. 1895.
25. Kausch, Ueber den Diabetes der Vögel nach Pankreasextirpation. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. XXXVII. 1896.
26. Klebs und Munk in Tagblatt der Innsbrucker Naturforscherversammlung, 1869, und Schmidt's Jahrbücher der in- und ausländischen gesammten Medicin Bd. 144. 1869.
27. Kolossow, Eine Untersuchung des Epithelgewebes, besonders der

Drüsenepithelien und deren Resultate. Archiv für mikroskopische Anatomie und Entwicklungsgeschichte Bd. LII. 1898.

28. Kühne und Lea, Ueber die Absonderung des Pankreas. Verhandlungen des naturhistorisch-medicinischen Vereins zu Heidelberg Bd. I. 1876.
— Derselbe, Beobachtungen über die Absonderung des Pankreas. Untersuchungen aus dem physiologischen Institut von Heidelberg Bd. XI. 1882.
29. Laguesse, Formations des ilôts de Langerhans dans le pancréas. Comptes rendus de société de biologie Tom. V, Ser. 9. 1893.
— Derselbe, Structure et développement du pancréas d'apres les travaux récents. Journal de l'anatomie et physiologie Bd. XXX. 1894.
— Derselbe, Recherches sur l'histogénie du pancréas chez le mouton, Journal de l'anatomie et physiologie Bd. 31. 1895 und Bd. 32. 1896.
— Derselbe, Sur la variabilité du tissu endocrine dans le pancréas. Comptes rendus de société de biologie. 1899.
— Derselbe, Le grain de sécrétion interne dans le pancréas. Bibliographie anatomique. Paris 1899.
30. Lanceraux, Notes et réflexions à propos de deux cas de diabète sucré avec altération du pancréas. Bulletin de l'académie de médecine Bd. XXXXI. 1877.
31. Langendorff, Versuche über die Pankreasverdauung der Vögel. Physiologische Abtheilung des Archivs für Anatomie u. Physiologie. Jahrgang 1879.
32. Langerhans, Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. Inaug.-Dissert. für Berlin 1869.
33. Lannois et Lemoine, Contribuation à l'étude des lésions du pancréas dans le diabète. Archives de médecine experimentale Bd. III. 1891.
34. Lépine, Le ferment glycolytique et la pathogénie du diabète. Sur l'extirpation du pancréas. Archives de médecine experimentale. Bd. III. 1891.
— Derselbe, Pathogénie de la glycosurie. Archives de médecine expérimentale Bd. IV. 1892.
— Derselbe, Le diabète et les lésions du pancréas. Revue de médecine Bd. XII. 1892.
— Derselbe, Étiologie et pathogénie du diabète sucré. Revue de médecine Bd. XIV. 1894.
35. Lewaschew, Ueber eine eigenthümliche Pankreaszellenveränderung warmblütiger Thiere. Archiv für mikroskopische Anatomie und Entwicklungsgeschichte Bd. XXVI. 1886.
36. Marcuse, Die Bedeutung der Leber für das Zustandekommen des Pankreasdiabetes. Zeitschr. f. klinische Medicin. Bd. XXVI. 1894.
37. v. Mering, Ueber experimentellen Diabetes. Verhandlungen des 5. und 6. Congresses für innere Medicin. Wiesbaden 1886 u. 1887. Zeitschrift für klinische Medicin Bd. XIV 1888 und Bd. XVI 1889.

38. v. Mering und Minkowski, Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. XXVI. 1889. Zeitschrift für Biologie Bd. XXIX. 1892.
39. Minkowski, Diabetes nach Pankreasexstirpation. Deutsches Arch. für klinische Medicin Bd. XXXXIV. 1889.
— Derselbe, Weitere Mittheilungen über den Diabetes mellitus nach Extirpation des Pankreas. Berliner klinische Wochenschrift Bd. XXIX. 1892.
— Derselbe, Diabetes nach Pankreasextirpation. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. XXXI. 1893.
40. Mouret, Dégénerescence du pancréas chez le lapin consécutive à la ligature du canal de Wirsung. Comptes rendus de la société de biologie. Paris 1895.
— Derselbe, Lésions du pancréas produits par l'injection d'huile dans le conduit de Wirsung. Comptes rendus de la société de biologie. Paris 1895.
— Derselbe, Des modifications subies par la cellule pancréatique pendant la sécrétion. Comptes rendus de la société de biologie. Paris 1895.
41. Naunyn, Der Diabetes mellitus. Wien 1899.
42. Pawlow, Folgen der Unterbindung des Pankreasganges bei Kaninchen. Pflüger's Archiv für die gesammte Physiologie Bd. XVI. 1878.
43. Pawlow und Smirnow, Die Regeneration des Pankreas beim Kaninchen. Referat in den Jahresberichten über die Fortschritte der Anatomie und Physiologie Bd. XIX. 1890.
44. Pilliet, Scléroses du pancréas et diabète. Le progrès médical Bd. IX. 1889.
45. Pischinger, Beiträge zur Kenntniss des Pankreas. Inaug.-Dissert. München 1895.
46. Podwyssotzki, Beiträge zur Kenntniss des feineren Baues der Bauchspeicheldrüse. Archiv für mikroskopische Anatomie u. Entwicklungsgeschichte Bd. XXI. 1882.
47. Pugnat, Recherches sur l'histogénie du pancréas des oiseaux. Journal de l'Anatomie et Physiologie normale et pathologique. Bd. XXXIII. 1897.
48. Renant, Sur les organes lympho-glandulaires et le pancréas des vertébrés. Comptes rendus hebdomadaires de l'académie des sciences Bd. LXXXIX. 1879.
49. Rosenberg, Ueber den Einfluss des Pankreas auf die Resorption der Nahrung Pflüger's Archiv für die gesammte Physiologie. Bd. LXX. 1898.
50. Sandmeyer, Ueber die Folgen der Pankreasextirpation beim Hund. Zeitschrift für Biologie Bd. XXIX. 1892.
51. Saviotti, Untersuchung über den feineren Pankreasbau. Arch. für mikroskopische Anatomie Bd. V. 1869.

52. Schiff, Referat im Centralbl. f. die medicinischen Wissenschaften Bd. X. 1872.
53. Schlesinger, Die Erkrankungen des Pankreas bei hereditärer Lues. Virchow's Archiv Bd. CLIV. 1898.
54. Sokoloff, Ueber die Bauchspeicheldrüse in den verschiedenen Phasen ihrer Thätigkeit. Referat in den Jahresberichten über die Fortschritte der Anatomie und Physiologie Bd. XIII. 1884.
55. Senn, Die Chirurgie des Pankreas gestützt auf Versuche und klinische Beobachtungen. Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge No. 313 und 314. Leipzig 1888.
56. Thiroloix, Note sur la physiologie du pancréas. Archives de physiologie. 1892.
— Derselbe, Démonstration de l'existence d'une glycogénie et d'une glycosurie hépatopancréatique d'ordre cellulaire. Compt. rend. de soc. de biolog. 1895.
57. Tilger, Beitrag zur pathologischen Anatomie und Aetiologie der Pankreascysten. Virchow's Archiv Bd. CXXXVII. 1894.
58. C. Ulesco, Ueber den Bau der Bauchspeicheldrüse in den Zuständen der Ruhe und Thätigkeit. Referat in den Jahresberichten über die Fortschritte der Anatomie u. Physiologie Bd. XIII. 1884.
59. Windle, The Morbid Anatomy of Diabetes mellitus. Doublin Journal of med. sciences Bd. LXXVI. 1883.
60. Weintraud, Ueber den Pankreasdiabetes der Vögel. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. XXIV. 1894.

Erklärung der Abbildungen.

Die dargestellten Präparate stammen sämmtlich vom Meerschweinchen; benutzt wurde ein Mikroskop von Leitz.

Fig. 1. Normales Pankreas. Gefässinjection mittels Berliner-Blauleims. Die Langerhans'sche Insel in der Mitte ist durch ihren Reichthum an Gefässen leicht zu erkennen. Vergr. 175 : 1.

Bei allen nun folgenden Stücken ist mittelst Eisen-Alaun-Hämatoxylin und van Gieson-Lösung gefärbt worden.

Fig. 2. Normales Pankreas. In der Mitte eine Langerhans'sche Insel; ihre hellen Zellen heben sich gegen die stark tingirten übrigen Pankreaszellen scharf ab. Man erkennt in ihr viele kleine protoplasmaarme und dazwischen einige grössere protoplasmareichere Zellen. Vergrösserung 175 : 1.

Fig. 3. Pankreas fünf Tage nach der Unterbindung. Der Helligkeitsunterschied in der Färbung zwischen Pankreas und Inselzellen tritt nicht mehr deutlich hervor. Vielfach hat sich Bindegewebe entwickelt. An manchen Stellen sind die Tubuli durch Sekretstauung erweitert. Die in der Mitte gelegene Langerhans'sche Insel ist wohl erhalten. Vergrösserung 175 : 1.

Fig. 4. Pankreas 15 Tage nach der Unterbindung. Die Langerhans's'sche Insel in der Mitte zeigt keine Veränderung. Sie hebt sich deutlich aus dem reichlich entwickelten Bindegewebe ab, in dem noch einige verschieden gut erhaltene Pankreasreste liegen. Vergrösserung 175 : 1.

Fig. 5. Pankreas 40 Tage nach der Unterbindung. In der Nähe der in der Mitte gelegenen unveränderten Langerhans's'schen Insel sieht man nur einzelne Reste vom Pankreas. Alles übrige ist von Bindegewebe eingenommen. Vergrösserung 175 : 1.

Fig. 6. Pankreas 80 Tage nach der Unterbindung. Abgesehen von der in der Mitte gelegenen wohl erhaltenen Langerhans'schen Insel bemerkt man stark erweiterte Pankreasausführgänge mit einzelnen Becherzellen in ihren Epithelien. Hie und da liegen noch in dem derben Bindegewebe einige Pankreaszellen mit verändertem Kern und Protoplasma. Vergrösserung 175 : 1.

Fig. 7. Eine Gruppe von Inselzellen. Abgesehen von den Capillarzellen mit ihrem ovalen Kern erkennt man zwei Arten Inselzellen, kleine Zellen, welche nur wenig schwach gefärbtes Protoplasma und einen runden Kern mit zerstreut in ihm liegenden Chromatinkörnchen besitzen und grössere dazwischen mit stärker tingirtem Protoplasma und einem grösseren Kern, der in der Mitte ein Kernkörperchen zeigt. Oel-Immersion $^1/_{12}$, Ocular II, Vergrösserung 680 : 1.

Fig. 8. Zwei Zellen aus der in Figur 7 dargestellten Zellgruppe. Oel-Immersion $^1/_{12}$, Ocular IV, Vergrösserung 1000 : 1.

1

1/5

8.

b

a

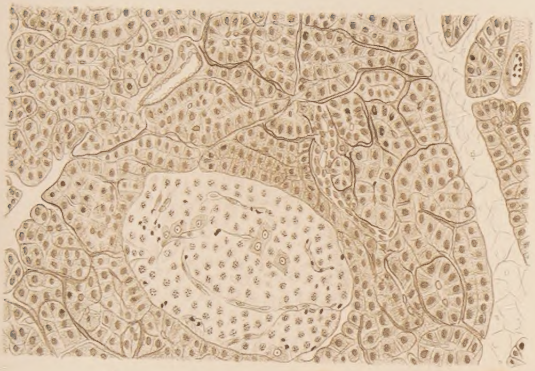
3.

1/1

4.

1/5

2.



$\frac{1}{175}$

7.

$\frac{1}{680}$

5.

$\frac{1}{175}$

6.

$\frac{1}{175}$

Lith. Anst. v. Werner & Winter, Frankfurt a/M.